

Il carcinoma a cellule di Merkel: una rara neoplasia neuroendocrina

F. GOSSETTI, C. BRUGIOTTI, M.A. VIARENGO, D. VITOLO¹, L. D'AMORE, P. NEGRO

RIASSUNTO: Il carcinoma a cellule di Merkel: una rara neoplasia neuroendocrina.

F. GOSSETTI, C. BRUGIOTTI, M.A. VIARENGO, D. VITOLO, L. D'AMORE, P. NEGRO

Il carcinoma a cellule di Merkel (MCC), descritto per la prima volta nel 1972 da Torker, è una rara e aggressiva neoplasia neuroendocrina della cute. L'MCC ha una notevole tendenza alla recidiva e diffonde precocemente per via linfatica. La sopravvivenza a 5 anni oscilla tra il 35 e il 75%. In letteratura non esistono criteri uniformi per quanto riguarda la diagnosi e la terapia del MCC, probabilmente a causa della sua rarità.

La chirurgia riveste un ruolo importante nella strategia terapeutica. L'escissione chirurgica deve essere ampia e garantire margini di resezione di almeno 2-3 cm. La tecnica del linfonodo sentinella permette di selezionare i casi in cui può essere utile una linfadenectomia estesa e l'impiego di terapie adiuvanti (radio- e/o chemioterapia). Nonostante i buoni risultati, in termini di incidenza di recidive locali, legati al trattamento combinato chirurgico e radioterapico, un gran numero di pazienti sviluppa metastasi a distanza entro 2 anni dalla diagnosi. Nei casi avanzati viene suggerito l'impiego della chemioterapia.

Il presente report è relativo ad un caso di MCC del braccio sinistro in un maschio di 48 anni. È stata eseguita un'ampia escissione con biopsia del linfonodo sentinella, seguita da un ciclo di radioterapia adiuvante. A distanza di un anno, il paziente gode buona salute.

SUMMARY: Merkel cell carcinoma: an uncommon neuroendocrine cancer.

F. GOSSETTI, C. BRUGIOTTI, M.A. VIARENGO, D. VITOLO, L. D'AMORE, P. NEGRO

Merkel cell carcinoma (MCC), firstly described by Torker in 1972, is an uncommon and aggressive neuroendocrine cancer of the skin. MCC tends to recur and precociously spread to lymph nodes. Five-year survival rate is between 35 and 75%. In literature there are not univocal criteria regarding the diagnosis and therapy of MCC, probably due to its rarity.

Surgery plays an important role in the therapeutic strategy of this cancer. Surgical excision must be wide and guarantee at least 2-3 cm of free tumor margins. Sentinel lymph node biopsy is useful to identify those patients in which extensive lymph node dissection and/or adjuvant therapies (radio- and/or chemotherapy) are advisable.

We hereby report a case of MCC of the left arm in a 48 year-old male. A wide excision was performed with sentinel lymph node biopsy that did not show any metastasis. Adjuvant radio therapy was administered. The patient was healthy at one year follow-up.

KEY WORDS: Carcinoma a cellule di Merkel - Tumore neuroendocrino - Linfonodo sentinella - Chirurgia - Radioterapia adiuvante.
Merkel cell carcinoma - Neuroendocrine cancer - Sentinel lymph node - Surgery - Adjuvant radiotherapy.

Introduzione

Il carcinoma a cellule di Merkel (MCC), descritto per la prima volta nel 1972 da Torker (1), è una rara e aggressiva neoplasia neuroendocrina della cute. La sua incidenza si aggira, negli Stati Uniti, intorno allo 0,42‰, con predilezione per l'età avanzata, il sesso maschile, la razza caucasica e le superfici del corpo esposte al sole (2). L'MCC ha una notevole tendenza alla recidiva e diffonde precocemente per via linfatica. La sopravvivenza a 5 anni è tra il 35 e il 75% (3).

"Sapienza" Università di Roma
Dipartimento di Chirurgia Generale, Specialità Chirurgiche
e Trapianti d'Organo "Paride Stefanini"
UOC Chirurgia Generale M

¹ Dipartimento di Anatomia Patologica

© Copyright 2009, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Caso clinico

V.R., 48 anni, sesso maschile, in buone condizioni generali e anamnesi negativa per patologie di rilievo, giungeva alla nostra osservazione per la comparsa, a livello del terzo distale della faccia volare del braccio sinistro, di una tumefazione di circa 3 cm di diametro, non dolente né dolorabile. All'esame ecografico la neoformazione appariva soprafasciale e costituita da cinque formazioni ovalari, ipoecogene, a limiti definiti, delle dimensioni di 12x7, 15x5, 8x6, 6x3 e 6x2 mm. Il color-Doppler dimostrava la presenza di flussi intralesionali. L'esame istologico definitivo su biopsia escissionale deponeva per carcinoma a cellule di Merkel (Fig. 1), con margini perilesionali di 0,2 cm indenni. Il paziente veniva sottoposto a TC total body, con esito negativo, e a scintigrafia con traccianti recettoriale, che non evidenziava aree di accumulo patologico.

Si procedeva quindi a reintervento per ampliamento dei margini di resezione biptica, previa somministrazione perilesionale di radio-isotopo per identificazione del linfonodo sentinella. La scintigrafia preoperatoria dimostrava la presenza di un drenaggio linfatico in regione ascellare. Tramite gamma-camera portatile si procedeva all'individuazione del linfonodo sentinella e alla sua asportazione. L'esame istologico deponeva per una linfadenite cronica reattiva in assenza di cellule neoplastiche. I margini della resezione chirurgica (circa 2 cm) risultavano indenni.

Il paziente veniva sottoposto successivamente a radioterapia adiuvante (25 cicli da 60Gy). Il controllo ad un anno non mostrava segni di recidiva locale o di metastasi a distanza.

Discussione

In letteratura non esistono criteri uniformi per la diagnosi e la terapia del MCC, probabilmente a causa della sua rarità. Pur non essendo note le cause del MCC, è riconosciuta una relazione tra esposizione al sole e localizzazione della malattia. La sede più frequente è la testa (40%), seguita dalle estremità (30%) e, infine, dal tronco (20%) (4). Il 98% circa dei casi riportati in letteratura si riferisce a soggetti di razza caucasica (4-7).

La patologia si manifesta con tumefazioni a rapido accrescimento, non dolenti, talvolta caratterizzate da colorazione rossastra e ulcerazioni sulla superficie cutanea (7). Per la scarsità di segni caratteristici, la diagnosi di MCC è prevalentemente istologica.

La chirurgia riveste un ruolo importante nella strategia terapeutica della neoplasia. L'escissione chirurgica deve essere ampia e garantire margini di resezione indenni di almeno 2-3 cm. La relazione tra ampiezza dei margini e recidiva locale è stata messa in evidenza in diversi studi (8-10), ma soltanto alcuni Autori hanno riportato un incremento della sopravvivenza nei soggetti trattati con escissione locale ampia rispetto a quelli sottoposti a resezione meno ampia (11).

Altri studi, invece, non sembrerebbero evidenziare alcuna relazione tra ampiezza dei margini e recidiva locale (12).

Nel caso descritto, la biopsia escissionale non garantiva margini sufficienti, per cui si è reso necessario un successivo ampliamento della resezione.

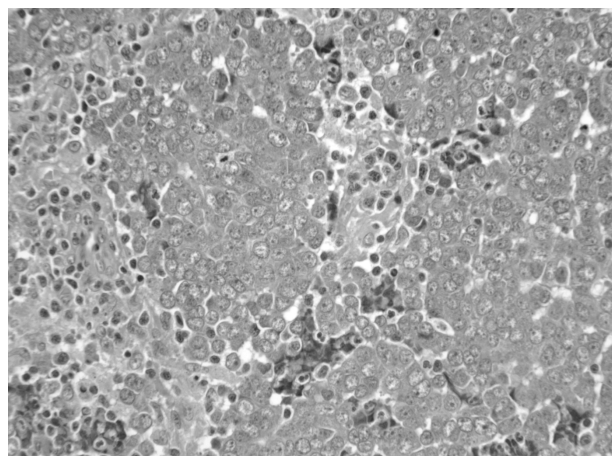


Fig. 1 - Carcinoma a cellule di Merkel.

Il MCC è una neoplasia altamente aggressiva con una diffusione prevalentemente linfatica. Al momento della diagnosi tra il 26 ed il 95% dei pazienti presenta metastasi linfonodali (13, 14). Nell'1-4% dei casi coesistono metastasi a distanza (15). Anche se la maggior parte degli Autori ritiene che la presenza di metastasi linfonodali rappresenti un indice prognostico negativo, il significato della linfadenectomia di principio non è ancora ben definito (13, 15). Victor riporta l'assenza di recidive locoregionali nei pazienti sottoposti a dissezione linfonodale profilattica (16). La linfadenectomia di principio rappresenta l'unico parametro indipendente predittivo di recidiva e di intervallo libero da malattia nello studio del Memorial Sloan Kettering (17). Il ruolo della linfadenectomia estesa resta dibattuto per il numero esiguo di pazienti riportati nelle diverse casistiche, che non consente una corretta valutazione del rapporto costo/beneficio, influenzato dalle possibili complicanze legate alla tecnica (13, 15, 17).

Alcuni Autori sottolineano il ruolo chiave del linfonodo sentinella (LS). Una metanalisi condotta su tutti i casi di MCC presenti in letteratura nei quali è stata utilizzata tale tecnica, ha rilevato la negatività del LS nel 67% dei casi (18). Nell'88% di questi pazienti è stata eseguita soltanto l'escissione della neoplasia, senza altra terapia adiuvante, con un'incidenza di recidiva locoregionale pari al 3%. In 20 casi (33%) l'esame del LS ha dato esito positivo e in 15 di questi pazienti è stata praticata una linfadenectomia. Nessuna recidiva locoregionale è stata evidenziata ad un follow-up medio di 8.8 mesi. In caso di positività del LS, la prognosi a distanza è affidata alle terapie adiuvanti, il cui impiego è, invece, ancora in discussione nei pazienti con LS negativo.

Il MCC è una neoplasia radiosensibile e l'utilizzo della radioterapia adiuvante viene suggerito da diversi Autori, con dosi comprese tra i 45 e i 70 Gy (19, 20).

Un'incidenza significativamente inferiore di recidive locali è stata documentata, infatti, da Gillenwater e da Meuwissen nei pazienti sottoposti a radioterapia adiuvante rispetto a quelli trattati soltanto con la chirurgia (29% vs. 100% e 27% vs. 59% rispettivamente) (12, 21). Un'ampia revisione, condotta su 1.024 casi di MCC da Medina-Franco, ha segnalato un'incidenza di recidive locoregionali pari al 52% nei pazienti non radio-trattati rispetto al 10% di quelli sottoposti a radioterapia adiuvante (22). La riduzione del rischio di recidiva locale, associato ad un aumento della sopravvivenza globale, è stato recentemente messo in rapporto con l'impiego della radioterapia (19).

Nel nostro caso il paziente è stato sottoposto a radioterapia adiuvante, seppur in presenza di una LS negativo, per un migliore controllo locoregionale della malattia.

Nonostante i buoni risultati in termini di incidenza di recidive locali legati al trattamento combinato di terapia chirurgica e radioterapia, una percentuale che oscilla tra il 18 ed il 52% dei pazienti sviluppa metastasi a distanza entro 2 anni dalla diagnosi (23, 24). La diffusione metastatica interessa principalmente fegato, ossa, polmone e cervello e rappresenta la principale

causa di morte. Nei casi avanzati è stato suggerito l'impiego della chemioterapia. Sono stati impiegati differenti protocolli terapeutici, con combinazioni di farmaci quali ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, 5-fluoruracile, cisplatino e carboplatino. La percentuale di risposte complete varia dal 20 al 30%. La sopravvivenza globale, tuttavia, appare indipendente dalla risposta terapeutica (24).

Conclusioni

Il MCC è una rara e aggressiva neoplasia neuroendocrina della cute. In letteratura non vi è uniformità di opinioni sulla migliore strategia terapeutica da adottare. Un ruolo importante è affidato alla chirurgia. Un'escissione ampia, con "adequati" margini di resezione (1-3 cm) consente nella maggior parte dei casi un controllo della malattia. La tecnica del linfonodo sentinella permette di selezionare i casi in cui può essere utile una linfadenectomia estesa e terapie adiuvanti. La radioterapia sembra migliorare il controllo locale regionale, mentre la chemioterapia può svolgere un ruolo negli stadi avanzati.

Bibliografia

1. Torker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 1972;105:107-110.
2. Mendenhall WM, Mendenhall CM, Mendenhall NP. Merkel cell carcinoma. *Laryngoscope* 2004;114:906-910.
3. Senchenkov A, Barnes SA, Moran SL. Predictors of survival and recurrence in the surgical treatment of Merkel cell carcinoma of the extremities. *J Surg Oncol* 2007;95:229-234.
4. Heath ML, Nghiem P. Merkel cell carcinoma: If no breslow, then what? *J Surg Oncol* 2007;95:614-650.
5. Pectasides D, Pectasides M, Economopoulos T. Merkel cell cancer of the skin. *Ann Oncol* 2006;17:1489-1495.
6. Gollard R, Weber R, Kosty MP, Greenway HT, Massullo V, Humberson C. Merkel cell carcinoma: review of 22 cases with surgical, pathologic and therapeutic considerations. *Cancer* 2000;88:1842-1851.
7. Sendel DH, Day T, Richardson SM, Scarlett M, Gutman AK. Merkel cell carcinoma: does tumor size or depth of invasion correlate with recurrence, metastasis, or patient survival? *Laryngoscope* 2006;116:791-795.
8. Eng T, Boersma GK, Fuller CD, Cavanaugh SX, Valenzuela F, Herman ST. Treatment of Merkel Cell Carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2004;5:510-515.
9. Kokoska ER, Kokoska MS, Collins BT, Stapleton DR, Wade TP. Early aggressive treatment for Merkel cell carcinoma improves outcome. *Am J Surg* 1997;174: 688-93.
10. Ott MJ, Tanabe KK, Gadd MA, Stark P, Smith BL, Finkelstein DM, Souba WW. Multimodality management of Merkel cell carcinoma. *Arch Surg* 1999;134:388-393.
11. Jabbour J, Cumming R, Scolyer RA, Hruby G, Thompson FJ, Lee S. Merkel cell carcinoma: Assessing the effect of wide local excision, lymph node dissection and radiotherapy on recurrence and survival in early stage disease-Result from a review of 82 consecutive cases diagnosed between 1992 and 2004. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1943-1952.
12. Gillenwater AM, Hessel AC, Morrison WH, Burgess M, Silva EG, Roberts D, Goepfert H. Merkel cell carcinoma of the head and neck: Effect of surgical excision and radiation on recurrence and survival. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127:149-154.
13. Vennes JM. Merkel Cell Carcinoma (primary cutaneous neuroendocrine carcinoma): An overview on management. *Aus J Dermat* 2006;47:160-165.
14. Kurul S, Mudun A, Aksakal N, Aygen M. Lymphatic mapping for Merkel Cell Carcinoma. *Plast Recon Surg* 2000;105:680-683.
15. Pan D, Narayan D, Ariyan S. Merkel cell carcinoma: five case reports using sentinel node biopsy and a review of 110 new cases. *Plastic Reconstr Surg* 2002;110:1259-1265.
16. Victor NS, Morton B, Smith JW. Merkel cell carcinoma: is prophylactic lymph node dissection indicated? *Am Surg* 1996;62:878-882.
17. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol* 2005;23:2300-2309.
18. Mehrany K, Otley CC, Weenig RH, Phillips PK, Roenigk RK, Nguyen TH. A meta-analysis of the prognostic significance of the sentinel lymph node status in Merkel cell carcinoma. *Der-*

- matol Surg 2002;28:113-117.
19. Mojica P, Smith D, Ellenhom JD. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol* 2007;25:1043-1047.
 20. Veness JM, Perea L, McCuort J, Shannon J, Huges MT, Morgan GJ, Gesbski V. Merkel cell carcinoma: improved outcome with adjuvant radiotherapy. *ANZ J Surg* 2005; 75:275-281.
 21. Meeuwissen JA, Bourne RG, Kearsley JH. The importance of postoperative radiation therapy in the treatment of Merkel cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31: 325-331.
 22. Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J, Heslin MJ, Bland KI, Beenken SW. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. *Ann Surg Oncol* 2001;8:204-208.
 23. McAfee WJ, Morris CG, Mendenhall CM, Werning JW, Mendenhall NP, Mendenhall WM. Merkel cell carcinoma: treatment and outcomes. *Cancer* 2005;104:1761-1764.
 24. Poulsen M, Harvey J. Is there a diminishing role for surgery for Merkel cell carcinoma of the skin? A review of current management. *ANZ J Surg* 2002;72:142-146.
-